

Indications de la chirurgie dans le traitement des mycoses viscérales

BENOÎT PILMIS*, **
OLIVIER LORTHOLARY*, ***
FANNY LANTERNIER*

* Université Paris-Descartes, Sorbonne-Paris-Cité, AP-HP, hôpital Necker-Enfants malades, centre d'inféctiologie Necker-Pasteur et institut Imagine.
** Équipe mobile de microbiologie clinique, groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph.
*** Centre national de référence des mycoses invasives et des antifongiques, Institut Pasteur, Paris, France.
bpilmis@gmail.com

B. Pilmis déclare avoir été pris en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par MSD. O. Lortholary déclare être consultant pour Novartis et Gilead Sciences et orateur rémunéré pour Pfizer, MSD et Astellas. F. Lanternier déclare des interventions ponctuelles (conseil, conférences) pour Gilead, MSD, Novartis et Basilea, et avoir été prise en charge à l'occasion de déplacements pour congrès par Gilead et MSD.

Le traitement des mycoses profondes nécessite parfois, en association avec la prescription de médicaments antifongiques, une prise en charge chirurgicale (v. tableau) en particulier dans les infections fongiques dues à des champignons résistants aux antifongiques (*Lomentospora prolificans* par exemple) ou associées à une nécrose tissulaire importante (mucormycoses) ou pour certaines localisations (endocardite, infection sur matériel, atteinte du système nerveux central).

Endocardites fongiques

Elles sont rares, mais leur pronostic est redoutable avec un taux de mortalité atteignant les 35 %.¹ Les micro-organismes fongiques les plus fréquemment isolés sont représentés par le genre *Candida*,² plus rarement par le genre *Aspergillus*.³ Le traitement des endocardites à *Candida* repose sur l'association d'un traitement médical antifongique avec un traitement chirurgical précoce.⁴ En plus des indications chirurgicales classiques des endocardites bactériennes (rupture de pilier, œdème aigu du poumon réfractaire...), un remplacement valvulaire est recommandé chez la majorité des patients ayant une endocardite fongique. Ce recours quasi systématique à une chirurgie a pour objectif de limiter le risque d'embolie septique majeure et découle de différents travaux publiés dont une étude dans laquelle le pronostic des patients ayant reçu un traitement médico-chirurgical était significativement meilleur que celui des patients traités uniquement par traitement médical.⁵ Des données plus récentes obtenues au cours des endocardites à *Candida spp.* ne mettaient pas en évidence de différence de mortalité entre les patients bénéficiant d'une prise en charge médico-chirurgicale et ceux bénéficiant d'une prise en charge médicale seule.¹ Ces résultats discordants sont probablement explicables par l'apparition dans

l'arsenal thérapeutique antifongique des échinocandines, antifongiques à effet anti-biofilm de plus en plus utilisés dans le traitement des endocardites infectieuses d'origine fongique. La chirurgie est cependant recommandée dans la première semaine sur valve native et dans les premiers jours sur prothèse.⁴

Infections à *Mucorales*

Les principales localisations des mucormycoses sont pulmonaires, rhino-cérébrales ou cutanées.^{6,7} Les *Mucorales* ont un tropisme vasculaire expliquant le caractère nécrosant important de cette infection. Cette nécrose tissulaire entraîne de fait une diminution de la pénétration des agents antifongiques dans les tissus infectés. Une prise en charge chirurgicale précoce avec exérèse de tous les tissus nécrosés apparaît donc comme une pierre angulaire du traitement aussi bien pour diminuer la charge infectieuse fongique que pour favoriser l'action des thérapeutiques antifongiques initiées.

Mucormycoses rhino-orbito-cérébrales

La prise en charge chirurgicale rapide, si nécessaire répétée avec débridement large, est un point crucial à la

réussite du traitement. Dans le cadre d'une étude de 22 cas de mucormycoses rhino-orbito-cérébrales issue de l'étude RetroZygo, il a été démontré que la survie des patients à 6 mois était de 90 % pour ceux ayant bénéficié d'une chirurgie radicale et de 0 % à 6 mois pour ceux ayant bénéficié uniquement d'une exérèse des tissus macroscopiquement nécrosés.⁸

Infections des parties molles

Les mucormycoses cutanées sont dans la grande majorité des pathologies d'inoculation pour lesquelles le traitement chirurgical avec excision des tissus infectés en association avec un traitement antifongique est actuellement considéré comme le traitement de référence.⁹ Le débridement chirurgical doit être répété jusqu'à résection de l'ensemble des tissus nécrotiques, et le recours à l'amputation peut parfois s'avérer nécessaire.

Mucormycoses pulmonaires

Le traitement médico-chirurgical de la mucormycose pulmonaire améliore le taux de survie comparativement à la prise en charge médicale seule. Deux revues de la littérature publiées en 2006 et 2007 mettaient en évidence

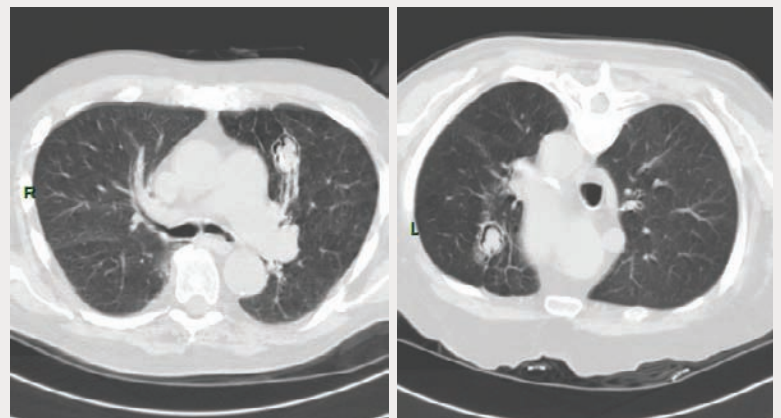


Figure. ASPERGILLOME PULMONAIRE EN DÉCUBITUS ET PROCUBITUS MONTRANT LA DÉCLIVITÉ DE LA BOULE FUNGIQUE.

MYCOSES VISCÉRALES

PRINCIPALES INDICATIONS CHIRURGICALES DANS LA PRISE EN CHARGE DES MYCOSES VISCÉRALES

Pathogènes	Tableau clinique	Prise en charge chirurgicale
<i>Candida sp.</i>	Endocardite	Systématiquement recommandée dans les premières semaines en cas d'endocardite sur valve native et dans les premiers jours en cas d'endocardite sur valve prothétique
<i>Mucorales</i>	Rhino-orbito-cérébral	Systématiquement réalisée précocement avec chirurgie large et réévaluation régulière en privilégiant la voie d'abord endonasale mais qui doit dans certaines circonstances être associée à une prise en charge par abord externe
	Cutané	Traitement chirurgical de type carcinologique avec exérèse de tous les tissus nécrosés
	Pulmonaire	Réalisée quand elle est possible
Aspergillose	Aspergillome	Systématiquement discutée et à privilégier chez les patients ayant un aspergillome unique et/ou associée à des épisodes hémoptoïques
	Aspergillome invasive	Prévention de l'hémoptysie en cas d'infiltrat mycotique à proximité d'une branche de l'artère pulmonaire Exérèse de séquestre mycotique en prévention d'une réinfection aspergillaire lors d'une future chimiothérapie
Mycétomes		À réaliser en cas d'échec d'un traitement antifongique prolongé seul
Autres mycoses émergentes	Fusariose	À discuter en cas d'échec d'un traitement antifongique ou pour réalisation d'un débridement cutané ou d'un drainage sinusal
	Alternariose	À discuter en cas d'échec d'un traitement antifongique
	Scédosporiose	À privilégier dans le cadre des infections à <i>Lomentospora prolificans</i> ou d'infection fongique localisée

une réduction du taux de mortalité de 28 % et 55 % lors d'un traitement chirurgical comparativement au traitement médical seul.^{10, 11}

Infections aspergillaires

Aspergillome invasive

Le recours à la chirurgie peut cependant s'avérer nécessaire dans la prise en charge des patients. Les indications chirurgicales en cas d'aspergillome pulmonaire invasive peuvent être de deux types :^{12, 13} la prévention de survenue d'une hémoptysie massive en cas d'atteinte située à proximité de la vascularisation artérielle pulmonaire et l'exérèse d'une lésion séquellaire avant majoration de l'immunosuppression. L'aspergillome cérébrale est une des causes les plus fréquentes de lésion du système nerveux central chez le patient transplanté d'organe solide, avec une mortalité de 68 %.¹⁴ Le traitement de référence des aspergillose cérébrales associe une exérèse chirurgicale quand elle est possible à un traitement par voriconazole. La prise en charge chirurgicale semble permettre une augmentation de la survie.¹⁴ Elle repose en général sur des craniotomies avec résection et drainage des abcès et drainage des shunts ventriculaires.¹⁵

Prévention de l'hémoptysie

On a montré que la constitution d'un infiltrat mycotique dû à une aspergillome invasive à proximité d'une branche artérielle pulmonaire annonce une hémoptysie.¹³ Il est donc nécessaire, chez les patients ayant une aspergillome invasive à risque d'hémoptysie, de réaliser un suivi tomodensitométrique régulier afin de réaliser une chirurgie préventive en cas de menace de rupture vasculaire imminente.

Prévention de la réinfection

La persistance de séquestres mycotiques, correspondant à des foyers de nécrose pulmonaire au sein desquels persistent des champignons filamenteux, expose au risque de réinfection endogène au cours d'une future chimiothérapie aplasante.¹⁶ L'intervention chirurgicale a alors pour but de réséquer ces foyers résiduels. Les traitements modernes de l'aspergillome invasive ont permis de faire très nettement reculer les indications de ce type de chirurgie.

Aspergillome

L'aspergillome est un corps étranger d'origine fongique se développant dans une cavité préexistante naturelle (sinus) ou acquise (cavité secondaire à une

tuberculose ou sarcoïdose). Son traitement curatif est chirurgical. Dans le cadre des aspergillomes sinusiens, les voies d'abord endoscopiques endonasales ont fait preuve de leur efficacité. Dans de rares situations, il peut être nécessaire de réaliser un abord endobuccal complémentaire pour trépaner la paroi antérieure du sinus maxillaire. Pour les aspergillomes pulmonaires, le traitement chirurgical idéal consiste en une résection anatomique emportant le mycétome et la cavité sous-jacente. Les candidats idéaux à une prise en charge chirurgicale sont les patients ayant un aspergillome unique et/ou des hémoptysies.¹⁷ Le geste de référence est la lobectomie car la segmentectomie expose à un risque accru de fuite aérienne prolongée. La pneumonectomie est associée à un risque élevée d'empyème voire de fistule au niveau du moignon bronchique et doit être évitée.¹⁸ Chez les patients insuffisants respiratoires qui ne toléreraient pas une simple lobectomie, l'ouverture directe de la cavité pour réalisation d'une « trufectomie » donne de bons résultats.

Mycétomes fongiques

Les mycétomes traduisent un processus pathologique au cours >>>

duquel des agents fongiques d'origine exogène produisent des grains. Cliniquement, les patients atteints de mycétomes ont le plus souvent une tuméfaction sous-cutanée d'évolution chronique, fistulisée. Dans plus de 70 % des cas, la tuméfaction siège au niveau des pieds. Le traitement des mycétomes fongiques était historiquement purement chirurgical du fait de l'inefficacité des antifongiques existants. On observait cependant un nombre important de récurrences. Actuellement, du fait de l'amélioration de l'arsenal thérapeutique antifongique, le traitement des mycétomes peut reposer en Europe sur un traitement médical seul. La cinétique de réponse étant très lente, de plusieurs mois à plusieurs années, et les récurrences étant fréquentes après chirurgie, la chirurgie ne doit être utilisée qu'en cas d'échec d'un traitement antifongique bien conduit.

Autres infections fongiques émergentes

Fusarioses

Le genre *Fusarium sp.* regroupe plus de 50 espèces de champignons filamenteux. La porte d'entrée de l'infection est habituellement respiratoire ou cutanée (post-traumatique ou à point de départ d'une onychomycose). Les localisations de l'infection sont majoritairement cutanées (50-90 % des cas), mais d'autres localisations sont possibles, notamment pulmonaires, sinusiennes ou cellulitiques périorbitaires, oculaires, cérébrales ou encore disséminées.¹⁹ Le traitement des infections à *Fusarium sp.* repose sur l'utilisation d'un antifongique systémique (voriconazole ou amphotéricine B liposomale) associée à une prise en charge chirurgicale, à discuter au cas par cas, pour réaliser un débridement cutané ou un drainage des sinus afin d'obtenir l'ablation des tissus nécrotiques.

Scédosporiose

Le genre *Scedosporium* regroupe le complexe *apiospermum* et *Lomentospora prolificans*. *Scedosporium prolificans* est particulièrement résistant aux différents antifongiques. Le pronostic des infections à *Lomentospora prolificans* est particulièrement péjoratif.²⁰ L'exérèse chirurgicale des lésions dues à une infection à *Scedosporium sp.* et en particulier à *L. prolificans* doit être réalisée dès que possible en association au traitement antifongique.

Alternariose

Alternaria est un champignon dématé (noir). Il s'agit le plus fréquemment d'infections du tissu cutané et sous-cutané atteignant des patients immunodéprimés.²¹ Le traitement des alternarioses cutanées repose sur l'association d'une exérèse chirurgicale des tissus infectés (en cas de lésion unique), d'un traitement antifongique et d'une diminution de l'immunosuppression.^{22, 23}

RÉFÉRENCES

- Baddley JW, Benjamin DK Jr, Patel M, et al. Candida infective endocarditis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:519-29.
- Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al. Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. Clin Microbiol Infect 2012;18:E99-109.
- Rivière S, Lortholary O, Michon J, et al. Aspergillus endocarditis in the era of new antifungals: major role for antigen detection. J Infect 2013;67:85-8.
- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012;18:19-37.
- Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. Clin Infect Dis 2001;32:50-62.
- Skiaia A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clin Microbiol Infect 2011;17:1859-67.
- Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). Clin Infect Dis 2012;54:S35-43.
- Vironneau P, Kania R, Morizot G, et al. Local control of rhino-orbital mucormycosis dramatically impacts survival. Clin Microbiol Infect 2014;20:0336-9.
- Lelievre L, Garcia-Hermoso D, Abdoul H, et al. Posttraumatic mucormycosis: a nationwide study in France and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2014;93:395-404.
- Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. Am J Transplant 2006;6:2365-74.
- Mohindra S, Mohindra S, Gupta R, Bakshi J, Gupta SK. Rhinocerebral mucormycosis: the disease spectrum in 27 patients. Mycoses 2007;50:290-6.
- Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. Clin Infect Dis 2000;31:859-68.
- Bernard A, Caillot D, Couaillier JF, Casasnovas O, Guy H, Favre JP. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. Ann Thorac Surg 1997;64:1441-7.
- Schwartz S, Reisman A, Troke PF. The efficacy of voriconazole in the treatment of 192 fungal central nervous system infections: a retrospective analysis. Infection 2011;39:201-10.
- Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. Blood 2005;106:2641-5.
- Baron O, Guillaumé B, Moreau P, et al. Aggressive surgical management in localized pulmonary mycotic and nonmycotic infections for neutropenic patients with acute leukemia: report of eighteen cases. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:63-8; discussion 68-9.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:327-60.
- Massard G, Dabbagh A, Wihlm JM, et al. Pneumonectomy for chronic infection is a high-risk procedure. Ann Thorac Surg 1996;62:1033-7; discussion 1037-8.
- Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2007;20:695-704.
- Troke P, Aguirre Bengoa K, Arteaga C, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1743-50.
- Halaby T, Boots H, Vermeulen A, et al. Phaeohyphomycosis caused by Alternaria infectoria in a renal transplant recipient. J Clin Microbiol 2001;39:1952-5.
- Ben-Ami R, Lewis RE, Raad II, Kontoyiannis DP. Phaeohyphomycosis in a tertiary care cancer center. Clin Infect Dis 2009;48:1033-41.
- Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. Clin Microbiol Infect 2014;20:47-75.